금연약물치료의 최신지견

황주삼¹, 이철민^{2,*}

¹서울대학교병원 가정의학과, ²서울대학교병원 강남센터 가정의학과

Recent Updates of Pharmacotherapy for Smoking Cessation

Ju Sam Hwang¹, Cheol Min Lee^{2,*}

¹Department of Family Medicine, Seoul National University Hospital; ²Department of Family Medicine, Seoul National University Hospital Healthcare System Gangnam Center, Seoul, Korea

The use of tobacco, cigarette smoking in particular, is a leading causal factor of countless deaths and disabilities worldwide. Its widespread prevalence is a major global concern and is evidenced in various data research which suggests that an estimated 50.6 million US adults (Centers for Disease Control and Prevention) and 11.1 million Korean adults (Korean National Health and Nutrition Examination Survey) were using tobacco in 2019. Tobacco cessation is encouraged both nationally and globally for its clear and rapid health benefits. Today, multiple support medications exist to aid the quitting process, nicotine replacement therapy, varenicline, and bupropion. There are, however, limitations to available pharmacotherapy. Though the current tobacco treatment guidelines have established its efficacy and safety, pharmacotherapy does not provide smoking individuals with detailed answers for common questions or case specific questions. As such, now there are strong and updated recommendations to enhance the practice of pharmacotherapy. These includes using varenicline in place of bupropion and nicotine patches. Conditional recommendations advise combining a nicotine patch with varenicline rather than using varenicline alone and using varenicline instead of electronic cigarettes. In groups where standard use of varenicline is not applicable, efficacy and safety of alternative treatment paradigms of varenicline including extending use, increasing the dose, reduce-to-quit and flexible quit date approach, have been demonstrated. Most evidence presented in this article are cited from Cochrane reviews, 2018 American College of Cardiology Expert Consensus Decision Pathway, 2020 American Thoracic Society Documents, and 2021 US Preventive Services Task Force recommendation on tobacco cessation treatment.

Keywords: Smoking Cessation; Varenicline; Nicotine Replacement Products; Bupropion

서론

흡연은 질병, 장애, 사망과 관련된 예방 가능한 주요 건강위험 요인이다.¹⁾ Global Burden of Disease Study는 2017년 전 세계적으로 담배사용으로 인한 사망을 약 810만명으로 보고하였다. 710만명은 일 반담배 사용, 7만 6천명은 씹는 담배(chewing tobacco), 122만명은 간접흡연으로 인한 노출과 관련된 것으로 나타났다.²⁾ 국내에서 흡연

으로 인한 사망은 2013년 57,993명에서 2017년 61,723명으로 증가하였다.³⁾

2019년 미국 성인의 약 20.8%, 5천만명 정도가 담배 사용경험이 있으며, 액상형 전자담배 사용경험이 있는 성인은 4.5%로 나타났다.⁴⁾ 우리나라 성인 남성 흡연율은 2019년 35.7%로 지난 20년간 지속적으로 감소하여 절반 수준으로 줄어들었지만, 40-50대 남성 현재 흡연율은 40%대로 OECD 평균(2018년 15세 이상 남자 매일 흡연율

Received October 18, 2021 **Revised** December 3, 2021

Accepted December 8, 2021

Corresponding author Cheol Min Lee

Tel: +82-2-2112-5668, Fax: +82-2-2112-5635

E-mail: bigbangx@snuh.org

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8652-4355>

Ju Sam Hwang and Cheol Min Lee contributed equally as first authors.

Copyright © 2021 The Korean Academy of Family Medicine

This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

22.4%)보다 현저히 높은 편이다. 성인 남성의 액상형 전자담배 현재 사용률은 2019년 5.1% 정도이며, 일반 담배와 액상형 또는 궤련형 전자담배를 함께 사용하는 중복사용자도 크게 증가하였다.⁵⁾

금연효과가 사망률에 미치는 영향은 나이가 젊을수록 더 크게 나타나며⁶⁾ 금연의 건강 이득은 금연 직후부터 시작된다.⁷⁾ 금연할 경우 폐암을 비롯하여 구강암, 소화기계 암(식도, 위, 대장)과 방광암, 급성 골수성 백혈병 등의 암 발생위험이 감소하는 것으로 나타났다. 또한 10-15년간 계속 금연할 경우 폐암 발생 위험은 지속 흡연자에 비해 절반 정도로 감소하는 것으로 보고된다.⁸⁾ 심뇌혈관 질환 발생 위험은 완전히 금연할 때 감소되며, 흡연량을 줄이는 것만으로는 위험이 감소되지 않는다.⁹⁾

흡연자가 금연하기 어려운 1차적인 이유는 니코틴 의존에 의한 금단증상과 흡연욕구 때문이다. 하지만 약물치료를 통해 금연 성공률을 효과적으로 높일 수 있으므로 특별한 금기사항에 해당되지 않는 모든 흡연자에게 약물치료를 권유해야 한다.

이번 글에서는 2008년 발표된 미국 권고안을 바탕으로, 이후 발표된 기존 학회와 단체들의 지침을 추가하여 기술하였다. 먼저 금연의 1차 치료 약물 선택과 병합요법에 대해 살펴보고, 특별한 대상인 심혈관 질환 병력이 있는 환자, 정신질환이 있는 환자, 여성과 임신 부에서의 금연, 마지막으로 액상형 및 궤련형 전자담배와 같은 신종 담배를 피우는 경우의 금연치료에 대해 설명하고자 한다.

본 론

1. 금연 임상 진료지침

금연 진료에 활용되는 임상진료지침은 일차의료 의사에게 실질적인 도움을 줄 수 있도록 구성되어 있다. 세계보건기구는 2003년 채택한 국제 조약인 담배규제기본협약(Framework Convention on Tobacco Control, FCTC)을 통해, 각국은 최선의 과학적 근거 및 우수사례를 기반으로 포괄적인 담배 의존 치료 가이드라인을 개발하도록 하였다.¹⁰⁾ 국가별 권고안을 조사한 2017년 연구에 의하면, 미국, 영국, 호주 등 39개국에서 국가 금연진료지침을 개발 및 공개하고 있으나,¹¹⁾ 아직 국내에는 국가 금연 진료지침이 존재하지 않는다. 임상진료지침 정보센터에 등록된 권고안은 대한가정의학회(2005년)¹²⁾와 대한결핵 및 호흡기학회(2017)¹³⁾가 개발한 개별 학회 임상 지침뿐이다.

대표적인 해외 금연 진료지침으로는 2008년 미국 정부(U.S. Department of Human & Health Services, USDHHS)에서 발간한 ‘Treating Tobacco Use and Dependence: 2008 Update. Clinical Practice Guideline’¹⁴⁾이 있다. 이 지침은 금연치료의 기본 원칙부터 상담과 약

물치료까지, 체계적 문헌고찰과 메타 분석 기법을 통해 포괄적인 근거를 제공하였다. 이 지침에서 담배 의존은, 반복되는 중재가 필요하고 여러 번의 금연시도가 필요한 만성질환으로 정의한다. 그러나, 담배를 끊는 효과적인 중재방법이 존재하고, 3분 미만의 짧은 의사의 조언도 금연에 효과적이라고 밝히고 있다. 금연 상담과 약물치료는 개별적으로도 효과가 있지만 병행했을 때 추가적인 효과가 더 있기 때문에, 가능한 모든 경우 금연상담과 약물치료를 함께 제공할 것을 권유하고 있다.¹⁴⁾

그 이후 개별 학회에서도 최신 연구 결과를 반영한 권고안을 발표하였다. 2016년 미국 National Comprehensive Cancer Network (NCCN)에서 암 환자를 대상으로 한 지침¹⁵⁾을 발표했고, 2018년 American College of Cardiology (ACC)에서 심혈관 질환 환자 군을 대상으로 한 지침을 발표했다.¹⁶⁾ 유럽 권고안으로는 2020년 European Network for Smoking and Tobacco Prevention (ENSP)에서 발표한 권고안¹⁷⁾이 있고, 같은 해 미국 American Thoracic Society (ATS)는 금연치료에서 중요한 7가지 질문을 바탕으로 권고안을 발표하였다. ATS 권고안의 주요 내용에는, 금연의 1차 치료 약물로 사용되는 니코틴 대체요법(nicotine replacement therapy, NRT), 바레니클린(varenicline), 부프로피온(bupropion)의 단일요법과 병합요법에서 처방 시 우선순위를 정하고 그 효과를 비교한 것 등이 포함되었다. 또한 금연을 위해 사용되고 있는 액상형 전자담배가 효과적인지, 그리고 정신질환자에서 약물치료에 대한 이슈도 포함했다.¹⁸⁾ 한편, 미국 질병예방특별위원회(U.S. Preventive Service Task Force, USPSTF)는 임신부를 포함한 성인의 금연 약물치료 권고안을 2021년 1월 발표하였다.¹⁹⁾

2. 금연 1차 약물치료

금연 치료약으로 미국 식약처의 허가를 받은 약물은 니코틴 대체요법으로 5가지(제형에 따라 패치, 정제, 껌, 흡입기, 비강 스프레이)가 있으며, 경구약으로는 바레니클린과 부프로피온 서방정이 있다. 상기 약제들은 금연 1차 치료약물로 사용되고 있다(Table 1).^{16,20)} 2016년 코크란(Cochrane) 리뷰에 의하면, 간단한 금연조언과 비교 시 약물치료를 병행하는 경우 적어도 6개월 후 성공적으로 금연할 가능성이 70%~100% 증가한다.²¹⁾

1) 니코틴 대체요법

니코틴 대체요법은 담배를 통해 니코틴을 공급받던 전달방식을 일시적으로 다른 방법(니코틴 패치나 껌 등)으로 대체하여 흡연 욕구와 금단증상(불안, 집중력 감소, 체중증가, 수면장애 등)을 줄여 금연 성공률을 높이려는 목적으로 사용된다. 흡연에 비해 니코틴의 체내 흡수 속도가 느리고, 혈중 최고 농도가 낮게 유지되므로 흡연

Table 1. FDA-approved smoking cessation medications (drugs on the market in Korea;¹⁶⁾ 1st line Medications for Tobacco Cessation Treatment^{a)}

Drug	Dosing Instruction Administration	Common side effects
Nicotine patch	Starting dose ■ 21 mg: ≥ 10 cigarettes/d ■ 14 mg: < 10 cigarettes/d ■ After 6 weeks, option to taper to lower doses for 2–6 weeks. ■ Use ≥ 3 months. ■ After 6 weeks, continue original dose or taper to lower doses (either option acceptable)	■ Skin irritation ■ Trouble sleeping ■ Vivid dreams
Nicotine lozenge	■ 4 mg: time to 1st cigarette ≤ 30 minutes ■ 2 mg: time to 1st cigarette > 30 minutes ■ Use ≥ 3 months ■ Place between gum and cheek, let it melt slowly. ■ Use 1 piece every 1–2 hours (Max: 20/d). ■ May be added to patch to cover situational cravings.	■ Mouth irritation ■ Hiccups ■ Heartburn ■ Nausea
Nicotine gum	■ 4 mg: time to 1st cigarette ≤ 30 minutes ■ 2 mg: time to 1st cigarette > 30 minutes ■ Use ≥ 3 months ■ Chew briefly until mouth tingles, then 'park' gum inside cheek until tingle fades. Repeat chew-and park each time tingle fades. ■ Discard gum after 30 minutes of use. ■ Use ~1 piece per hour (Max: 24/d)	■ Mouth irritation ■ Jaw soreness ■ Heartburn ■ Hiccups ■ Nausea
Varenicline	■ Days 1–3: 0.5 mg/d ■ Days 4–7: 0.5 mg twice a day ■ Day 8+: 1 mg twice a day ■ Use 3–6 months ■ Start 1–4 weeks before quit date ■ Take with food and a tall glass of water to minimize nausea ■ Quit date can be flexible, from 1 week to 3 months after starting drug	■ Nausea ■ Insomnia ■ Vivid dreams ■ Headache
Bupropion sustained release (SR)	■ 150 mg/day for 3 days, then 150 mg twice a day ■ Use 3–6 months ■ Start 1–2 weeks before quit date ■ May lessen post-cessation weight gain while drug is being taken. ■ Because of previous FDA boxed warning (now removed), many patients fear psychiatric adverse events, even though they are no more common than with other cessation medications.	■ Insomnia ■ Agitation ■ Dry mouth ■ Headache

^{a)}All are FDA-approved as smoking cessation aids and listed as a 1st line medication by U.S. Clinical Practice Guidelines (Fiore et al., 2008).²⁰⁾
 Revised from the article of Barua et al. (J Am Coll Cardiol 2018; 72: 3332–65).¹⁶⁾

으로 인한 쾌락감은 대체할 수 없지만 보상효과는 감소시킬 수 있다.

미국에서 패치, 껌, 정제는 처방전 없이도 약국에서 구입할 수 있지만 비강 스프레이나 흡입기는 의사의 처방전이 있어야 구입할 수 있다. 국내에서는 껌과 패치, 정제만 시판되고 있다. 니코틴 패치를 부착하면, 피부를 통해 지속적으로 니코틴을 방출하며 금단증상을 줄이는 데 효과적이다. 껌이나 정제는 패치보다 니코틴 흡수 속도가 빠르기 때문에 순간적인 금단증상 해소에 좀더 효과적이다.

니코틴 대체요법의 6개월 금연성공률에 대한 메타 분석 결과, 위약 또는 니코틴 대체요법 비사용자에 비해 1.55배 높게 나타났다 (risk ratio [RR], 1.55; 95% confidence interval [CI], 1.49–1.61).²²⁾ 장기간 금연성공률은 니코틴 대체제 제형마다 비슷하게 나타나며, 속효성 제제(껌, 경구 스프레이, 흡입제) 내에서 금연효과도 큰 차이가 없는 것으로 보고되었다.²³⁾ 따라서 금연자의 기호를 반영하여 니코틴 대체제 유형을 선택할 수 있겠다. 패치는 약제 순응도가 가장 좋기 때

문에 보편적으로 껌이나 정제보다 먼저 처방되는 경향이 있다.

각 니코틴 대체제는 니코틴 농도에 따라 여러 강도의 제형들이 존재하는데, 니코틴 의존도가 높은 흡연자들은 고농도 제품을 사용할 것을 권한다. 니코틴 패치 21 mg은 14 mg보다 금연성공률이 더 높게 나타났으며(RR, 1.48; 95% CI, 1.06–2.08) 니코틴 껌 4 mg은 2 mg보다 금연에 더 효과적인 것으로 보고되었다(RR, 1.43; 95% CI, 1.12–1.83).²³⁾ 금연시작일 전부터 니코틴 대체요법을 미리 사용하는 것도 금연 성공률을 더 높일 수 있는 것으로 나타났다(RR, 1.25; 95% CI, 1.08–1.44).²³⁾ 니코틴 패치는 12주에 걸쳐 점차 감량하는 용법으로 시판되고 있지만 연구결과에 따르면 용량 감량이 금연성공률을 개선시키지 않으므로 용량 조절은 금연시도자의 상황에 따라 적절히 선택할 수 있겠다.²⁴⁾

가능한 부작용으로는 니코틴의 교감신경 자극효과로 인한 맥박과 혈압의 상승, 심장 두근거림, 불면증, 두통, 구역 또는 소화 장애가 나타날 수 있으며, 패치의 경우 피부 발적과 알레르기를 유발될

수 있다. 니코틴 대체요법 장기사용으로 인한 피해는 보고되지 않았다.²⁴⁾ 국내에서는 최근 2주 이내에 급성 심혈관 또는 뇌혈관 질환이 있는 경우에, 사용이 제한되고 있다.

2) 부프로피온 서방정

부프로피온은 신경 말단에서 도파민(dopamine)과 노르에피네프린(norepinephrine)의 재흡수를 차단하며 니코틴 수용체의 길항제로 작용하는 약물이다. 처음에는 우울증 치료제로 사용되었으나 금연에 대한 효과가 알려지면서 미국 식약처로부터 최초의 비니코틴성 금연약물로 승인 받았다.²⁵⁾ 메타분석 결과 부프로피온 서방정의 6개월 금연성공률은 위약 또는 약물을 치료하지 않은 경우에 비해 1.64배 높게 나타났다(RR, 1.64; 95% CI, 1.52–1.77).²⁶⁾

복용은 금연예정일 1–2주 전부터 시작하는데, 처음 3일간 하루 한 알(150 mg)을 오전에 투여하고, 4일째부터 한 알(150 mg)을 하루 2회 복용한다. 또는 처음 6일 동안 한 알(150 mg)을 하루 한 번 복용한 후 7일째부터 하루 두 번 복용한다. 적어도 7주 이상 사용하며, 약 중단 후 흡연 욕구가 큰 사람에게는 장기간 유지요법으로, 하루 150 mg을 금연 후 6개월까지 처방할 것을 고려할 수 있다.

인체 내에서 서서히 방출되는 서방정이므로 분할하거나 씹어서 복용하지 않도록 주의한다. 흔한 부작용으로는 불면, 입마름, 신경과민, 두통 등이 있다. 경련과는 용량 의존적인 관계가 있는데, 경련의 빈도는 하루 복용량이 300 mg일 경우 약 0.1% (1/1,000)이며, 권고하는 최대용량인 400 mg/d의 경우 0.4% (4/1,000)로 보고된다.²⁷⁾ 처방이 금기시되는 경우는 경련질환의 병력, 중추신경계 종양, 대식증이나 신경성 식욕부진증의 병력, 알코올 혹은 벤조디아제핀계(benzodiazepine) 신경안정제를 갑작스럽게 중단한 경우, 모노아민 산화효소 억제제(monoamine oxidase inhibitor, MAOI) 동시 투여 등이며, 18세 이하 청소년과 임신부에서는 안전성과 효능이 입증되지 않았다.^{16,28)}

3) 바레니클린

바레니클린은 뇌의 $\alpha 4\beta 2$ 니코틴 아세틸콜린 수용체(nicotinic acetylcholine receptor)에 대한 부분적 항진 및 억제효과를 모두 나타낸다. 약을 복용하고 있는 동안 흡연을 할 때는 도파민 보상작용이 일어나는 것을 차단할 수 있으며, 금연 시에는 니코틴 수용체를 자극하여 도파민을 방출시켜 금단 증상과 흡연욕구를 효과적으로 억제할 수 있다.²⁹⁾

2016년 코크란 리뷰에서 바레니클린의 금연효과는 위약보다 2.24배 높은 것으로 보고되었다(RR, 2.24; 95% CI, 2.06–2.43).³⁰⁾ 금연 약물치료를 처음 시작하는 경우, 바레니클린은 니코틴 패치나 부프로

피온 서방정보다 금연성공률이 더 높게 나타났다(Table 2).

바레니클린 복용법은 표준용법(standard use) 이외, 용량과 기간에 따라 장기 유지법(extending use), 점진적 금연법(reduce-to-quit), 유연한 금연법(flexible quit date), 저용량 용법(low-dose), 고용량 용법(high-dose) 등으로 다양하다. 따라서 흡연자 개별상황에 맞추어 유연하게 선택할 수 있다.³¹⁾

표준용법(standard use)은 바레니클린 복용을 금연 1주전부터 시작하여 1–3일은 0.5 mg을 하루 한 번 복용하고, 4–7일은 0.5 mg을 하루 두 번 복용하면서 용량을 조절할 수 있다. 8일째부터 금연을 시작하면서 1.0 mg을 하루 두 번 복용한다. 총 투여기간은 12주이며 금연 성공률을 높이기 위해 유지요법으로 6개월–1년까지 연장할 수 있다.²⁸⁾ 바레니클린은 상황에 따라 표준요법 이외 아래의 몇 가지 대체 복용법도 가능하다.³¹⁾

바레니클린의 장기간 사용(extending use)은 금연유지와 흡연 재발방지에 효과가 있었다. 바레니클린을 복용하며 12주 후 금연에 성공한 사람들을 대상으로 바레니클린을 12주 추가적으로 복용한 군과 위약군의 금연 유지율을 비교하였다. 결과 13–24주 금연 유지율은 70.5% vs. 49.6% (odds ratio [OR], 2.48; 95% CI, 1.95–3.16; $P < 0.001$), 13–52주 금연 유지율은 43.6% vs. 36.9% (OR, 1.34; 95% CI, 1.06–1.69; $P = 0.02$)로 바레니클린 추가 복용군에서 더 높은 금연 유지율을 보고하였다.³²⁾ 목표 금연일에 금연하지 못한 흡연자의 경우 재흡연 위험성이 더 높는데, 이 경우엔 바레니클린을 좀 더 길게 복용하는 것이 금연유지에 더 효과적일 수 있다.³³⁾

점진적 금연법(reduce-to-quit)은 흡연자가 아직 금연할 준비가 되지 않았거나 단번에 금연을 시작하기 어려울 경우 시도할 수 있다. 흡연자는 바레니클린을 총 24주간 계속 복용하면서 4주 차까지 흡연량을 50% 이상 줄이고 8주 차까지 추가로 흡연량을 50% 이상 줄이면서 12주 차까지 완전한 금연을 시도한다. 한 연구에서는 바레니클린을 복용하며 점진적 금연법을 시도한 흡연자의 금연 지속율(continuous abstinence rate, CAR)은 위약에 비해 15–24주에 4.6배, 21–52주에 2.7배 더 높게 나타났다.³⁴⁾ 하지만 점진적 금연법과 표준요법을 직접 비교한 연구는 없다.

유연한 금연법(flexible quit date)은 바레니클린 약물을 시작한 후, 금연시작일(target quit date, TQD)을 복용시작 8일째가 아닌 흡연자의 선택에 따라 유연하게 정하는 것이다. 가능하다면 복용시작일 기준 8일–35일 안에 정할 것을 권유한다. 한 연구에서는 바레니클린의 유연한 금연법 사용 시 9–12주 차 금연 지속률이 위약대비 5.9배 높은 것으로(OR, 5.9; 95% CI, 3.7–9.4) 보고되었다.³⁵⁾ 하지만 유연한 금연법과 표준요법을 직접 비교한 연구는 없다.

저용량 용법(low-dose)은 오심 등의 이유로 표준용법 복용을 힘들

Table 2. Summary of recommendations from The American Thoracic Society Clinical Practice Guideline for tobacco-dependent adults May 2020¹⁸⁾

Initial medication choice	<ul style="list-style-type: none"> ■ Varenicline vs. Nicotine patch <ul style="list-style-type: none"> ● For tobacco-dependent adults in whom treatment is being initiated, we recommend varenicline over a nicotine patch (strong recommendation, moderate certainty in the estimated effects).⁴⁷⁻⁴⁹⁾ ● Benefits: Compared with a nicotine patch, varenicline increased long-term abstinence, measured as 7-day point prevalence abstinence at 6-month follow-up (RR, 1.20; 95% CI, 1.09–1.32) ● Harms and burdens: Varenicline likely reduced the risk of SAEs compared with a nicotine patch (RR, 0.72; 95% CI, 0.52–1.00) ● Varenicline may also reduce relapse at the end of follow-up compared with a nicotine patch (HR, 0.93; 95% CI, 0.78–1.11) ■ Varenicline vs. Bupropion <ul style="list-style-type: none"> ● For tobacco-dependent adults in whom treatment is being initiated, we recommend varenicline over bupropion (strong recommendation, moderate certainty in the estimated effects).¹⁸⁾ ● Benefits: Varenicline increased the 7-day point-prevalence of tobacco abstinence at 6-month follow-up compared with bupropion (RR, 1.30; 95% CI, 1.19–1.42) ● Harms and burdens: Varenicline treatment probably reduced the risk of SAEs compared with bupropion (RR, 0.81; 95% CI, 0.57–1.16)
Potential modifications	<ul style="list-style-type: none"> ■ Varenicline plus a nicotine patch vs. varenicline alone <ul style="list-style-type: none"> ● For tobacco-dependent adults in whom treatment is being initiated, we suggest varenicline plus a nicotine patch over varenicline alone (conditional recommendation, low certainty in the estimated effects). ● Benefits: Varenicline plus a nicotine patch significantly increased abstinence compared with varenicline alone, measured as 7-day point-prevalence abstinence at 6 months or later, when assessed by self report and confirmed by eCO (RR, 1.36; 95% CI, 1.07–1.72)^{43,44)} ● Harms and burdens: Varenicline plus a nicotine patch may increase the risk of SAEs slightly compared with varenicline alone (RR, 1.06; 95% CI, 0.27–4.05)⁴²⁻⁴⁵⁾
Important patient-level moderators	<ul style="list-style-type: none"> ■ Varenicline vs. electronic cigarettes <ul style="list-style-type: none"> ● For tobacco-dependent adults in whom treatment is being initiated, we suggest varenicline over electronic cigarettes (conditional recommendation, very low certainty in the estimated effects). ● Benefits: varenicline might lead to an increase in point-prevalence abstinence during treatment at 3 months when compared with electronic cigarettes, but the evidence is very uncertain (RR, 1.10; 95% CI, 0.73%–1.60%)¹⁸⁾ ● Harms and burdens: The indirect evidence showed that varenicline might decrease the RR of SAEs compared with electronic cigarettes, but the evidence is very uncertain (RR, 0.32; 95% CI, 0.071–0.82)^{43,44)} ■ Initiating varenicline in adults even if they are unready to quit <ul style="list-style-type: none"> ● In tobacco-dependent adults who are not ready to discontinue tobacco use, we recommend that clinicians begin treatment with varenicline rather than waiting until patients are ready to stop tobacco use (strong recommendation, moderate certainty in the estimated effects). ● Benefits: More smokers were able to stop smoking when treated with varenicline, despite initial reluctance. Using 7-day point prevalence abstinence at 6 months after treatment, varenicline increased abstinence compared with waiting for affirmation of readiness (RR, 2.00; 95% CI, 1.70–2.35) ● Harms and burdens: Varenicline likely increased SAEs associated with treatment (RR, 1.75; 95% CI, 0.98–3.13)
Maintenance	<ul style="list-style-type: none"> ■ Extended-duration (>12 wk) vs. standard-duration (6–12 wk) therapy <ul style="list-style-type: none"> ● For tobacco-dependent adults for whom treatment is being initiated with a controller, we recommend using extended-duration (>12 wk) over standard-duration (6–12 wk) therapy (strong recommendation, moderate certainty in the estimated effects). ● Benefits: Compared with standard duration controller therapy, extended duration therapy probably increased abstinence at 1-year follow-up, measured as 7-day point-prevalence abstinence, (RR, 1.22; 95% CI, 1.07–1.39), and reduced relapse assessed at 12 to 18 months after initiation of therapy (HR, 0.43; 95% CI, 0.29–0.64) ● Harms and burdens: Compared with standard-duration controller therapy, extended-duration therapy probably increased SAEs slightly (RR, 1.37; 95% CI, 0.79–2.36)

RR, risk ratio; HR, hazard ratio; CI, confidence interval; SAEs, serious adverse events; eCO, exhaled carbon monoxide.

Revised from the article of Leone et al. (Am J Respir Crit Care Med 2020; 202: e5-31).¹⁸⁾

어하는 흡연자에게 권유할 수 있다. 바레니클린 저용량 용법의 금연 효과는 여러 무작위 대조군 연구에서 평가되었다.³⁶⁻³⁸⁾ 한 연구에서는 0.5 mg을 하루 2회 복용하며 12주간 관찰했는데, 9-12주 차 금연 지속률은 위약과 비교 시(44.0% vs. 11.6%, $P<0.001$) 높게 나타났으며, 표준용법에 비해 오심 발생도 감소하였다.³⁸⁾ 바레니클린 저용량 용법에 관한 메타분석 결과 위약대비 금연 52주째 RR은 2.08 (95% CI, 1.56–2.78)로 나타났다. 하지만 표준용법의 금연효과가 저용량 용법보다 금연성공률이 25% 높다(RR, 1.25; 95% CI, 1.00–1.55).³⁰⁾

고용량 용법(high-dose)과 관련된 한 연구에서는, 목표 금연일 3주 전부터 바레니클린 표준용법으로 복용을 시작하여 12일째 흡연량

을 50% 이상 줄이지 못하고 오심 증상이 심하지 않은 흡연자 군에서 하루 5 mg까지 용량을 증량하였다. 결과 금연성공률은 위약군 대비 금연 1, 4, 12주 차 때 차이가 나지 않은 반면, 오심과 구토 부작용은 증가하였다.³⁹⁾

흔한 이상반응으로는 오심, 생생하거나 이상한 꿈, 변비, 구토 등이 보고된다. 하지만 이러한 부작용은 복용 초기에 용량을 점진적으로 조절하거나 음식, 충분한 양의 물과 함께 복용할 때 감소할 수 있다. 바레니클린은 신장을 통해 배설되기 때문에, 심각한 신손상 시(estimated creatinine clearance<30 mL/m) 0.5 mg 하루 1회로 복용을 시작하고 최대용량 0.5 mg 하루 2회를 초과하지 않도록 한다. 투

석하는 환자의 경우 최고용량은 0.5 mg 하루 1회 가능하다. 간기능 손상환자에서 용량조절은 불필요하다.⁴⁰⁾ 바레니클린과 관련된 심혈관계, 정신질환자 관련된 주제는 아래 특수상황에서의 금연치료 부분에서 언급하겠다.

2021년 7월 2일 화이자사는 자체 바레니클린 성분 함유 의약품에서 니트로자민(nitrosamine) 계열 불순물인 N-nitroso-varenicline (NNV)이 포함되어, 바레니클린(복미 상품명 Chantix) lot 9종을 유통 전 단계에서 자진 회수하였다. 추가 조사 후 9월 17일 Chantix로 유통 중인 모든 약제의 유통을 전 세계적으로 중단하였다. FDA는 NNV의 1일 섭취 허용량은 37 ng/일로 설정하고, 생산공정 수정에 필요한 시간을 고려하여 당분간 바레니클린 의약품에 대해 NNV 185 ng/일 이하의 제품만 출하할 수 있도록 보다 유연성 있는 규제를 적용하기로 하였다. FDA는 금연으로 인한 이득이 nitrosamine 불순물로 인한 발암 위험보다 더 크다고 언급하면서, 현재 금연을 위해 바레니클린을 복용 중이라던 의사와 상담 후 금연치료약을 다른 것으로 교체하기 전까지 지속 복용할 것을 권유하였다.⁴¹⁾

우리나라에서는 2021년 9월 7일 식품의약품안전처(이하 식약처)에서 NNV에 대한 안전성 조사 결과, 국내 바레니클린 의약품에서 NNV가 매우 낮은 수준으로 검출(16.70~1,849 ng/일)됐으며, 인체영향 평가 결과 건강 영향 우려는 매우 낮은 것이라고 밝혔다. 다만 NNV가 국내 유통 중인 모든 바레니클린 제품에서 검출됨에 따라 복용 환자에 대한 영향 평가, NNV 1일 섭취 허용량 설정, 복용 환자 안내사항 등 이와 관련된 안전관리 대책에 대해 보고한 바 있다. 식약처에서도 NNV 1일 섭취 허용량과 한시적 출하 허용기준을 미국 등 해외 규제기관과 동일한 수준으로 37 ng/일, 185 ng/일로 각각 설정하였다. 이미 해당 제품을 처방받은 환자들에게는 임의로 중단하지 말고, 계속 복용하거나 대체 의약품으로 전환 필요성 등을 반드시 의사와 상담할 것을 권고한 바 있다.⁴²⁾

4) 병합요법

(1) 니코틴 대체제 병합요법

니코틴 대체제 병합요법으로는 니코틴 패치와 함께 속효성 제제인 껌이나 정제를 같이 사용하는 방법이 있다. 병합요법의 장기간 금연율은 단일 제형 단독사용과 비교했을 때, 금연에 더욱 효과적인 것으로 나타났다(RR, 1.25; 95% CI, 1.15~1.36).²³⁾ 현재 니코틴 대체제 병합요법은 표준요법으로 사용되고 있다.¹⁶⁾ 니코틴 대체제 병합요법의 사용기간에 따른 금연 성공률은 유의한 차이가 없는 것으로 나타났는데²³⁾ 근거 수준이 낮으므로 보다 높은 근거의 연구결과가 요구되고 있다.

(2) 니코틴 대체제와 부프로피온 서방정의 병합요법

니코틴 대체제와 부프로피온 서방정은 기전이 서로 다르기 때문에 병합요법 시 단독 치료보다 효과가 더 좋을 수 있다. 다만, 2020년 발표된 코크란 리뷰에 의하면, 부프로피온 서방정과 니코틴 대체제 병합요법은 니코틴 대체제 단독요법에 비해 6개월 금연 성공률에서 유의한 차이가 없었고(RR, 1.19; 95% CI, 0.94~1.51) 근거수준이 낮으므로 추가 연구가 필요하다.²⁶⁾

(3) 바레니클린과 니코틴 대체제의 병합요법

바레니클린은 뇌의 $\alpha 4\beta 2$ 니코틴 아세틸콜린 수용체에 대한 부분적 항진 및 억제효과를 통해 금단증상과 니코틴 갈망을 줄여준다. 따라서 바레니클린과 니코틴 대체제 병합요법은 부가적인 이득이 없을 것이라고 예상했지만 임상 연구들에서 추가적인 이득이 있는 것으로 나타났다. 이는 바레니클린, 니코틴 대체제가 $\alpha 4\beta 2$ 니코틴 아세틸콜린 수용체와 서로 다른 결합 친화도, 기능적 능력을 가질 가능성을 시사한다.¹⁸⁾

바레니클린과 니코틴패치 병합요법은 바레니클린 단독요법에 비해 추적관찰 6개월 후 금연 성공률이 높게 나타났다(RR, 1.36; 95% CI, 1.07~1.72).^{43,44)} 하지만, 바레니클린 단독요법에 비해 부작용 발생 가능성이 경미하게 증가할 가능성이 있다(RR, 1.06; 95% CI, 0.27~4.05) (Table 2).⁴³⁻⁴⁵⁾

(4) 바레니클린과 부프로피온 서방정의 병합요법

바레니클린과 부프로피온 서방정의 병합요법은 우선적으로 권고되지는 않는다. 2014년에 발표된 부프로피온 서방정과 바레니클린 병합요법 연구 결과, 12주 금연 성공률은 병합요법 군의 53.0%, 바레니클린 단독요법 군의 43.2%로 병합요법의 금연 성공률이 1.49배 더 높게 나타났다(OR, 1.49; 95% CI, 1.05~2.12). 하지만 1년 금연 성공률에는 유의한 차이가 없었고(OR, 1.39; 95% CI, 0.93~2.07), 병합요법 군에서 불안(7.2% vs. 3.1%; $P=0.04$)이나 우울증상(3.6% vs. 0.8%; $P=0.03$)이 더 많이 보고되었다.⁴⁶⁾ 2020년 코크란 리뷰에서는 부프로피온과 바레니클린의 병합요법은 바레니클린 단독요법에 비해 6개월 금연 성공률에서 유의한 차이가 없었는데(RR, 1.21; 95% CI, 0.95~1.55), 근거가 부족하므로 추가연구가 필요하다.²⁶⁾

5) 금연 1차 약물의 선택과 처방기간

2020년 미국흉부학회 가이드라인¹⁸⁾에서는 금연 약물치료를 처음 시작하는 경우, 단일요법과 병합요법의 우선순위에 대해 제시하고 있다. 임상가가 금연 약물처방 시 실제적으로 도움이 될 수 있는 몇 가지 핵심내용들을 Table 2에 정리하였다.^{18,47-49)}

6) 액상형 전자담배(금연효과를 중심으로)

액상형 전자담배(electronic cigarette)는 니코틴을 포함한 용액을 배터리로 가열해 발생한 기체를 마시는 전자식 기구로, 2003년 중국에서 처음 시판된 이후 전 세계적으로 사용되고 있다. 아이코스(IQOS), 글로(Glo), 릴(Lil)이라는 제품으로 판매되는 켈런형 전자담배(heated tobacco product)는 우리나라 현행법상 전자담배로 분류하고 있으나, 기존 담배와 동일하게 담뱃잎을 직접 사용하는 담배로 전자담배와는 전혀 다른 제품이다. 다만, 특별하게 제조된 담배를 썩서 350도의 온도로 가열하여 발생하는 기체를 마시는 형태로, 일반담배가 썩서 650도의 온도에서 불완전 연소되는 것과 차이가 있다. 현재까지 전자담배로 금연 효과를 평가한 대부분의 연구는 액상형 전자담배에 국한된다.

많은 임상 실험 연구들에선, 액상형 전자담배가 일반담배의 금연에 효과적일 수 있음을 시사하고 있지만, 충분한 안전성과 효과가 입증되기까지 더 많은 연구가 필요하다. 특히, 일반담배를 끊기 위해 액상형 전자담배를 사용한 경우 두 가지를 모두 사용하는 중복사용자(dual user)가 되거나, 액상형 전자담배를 끊지 못하는 경우로 이어져 니코틴 의존에서 완전히 벗어나지 못할 수 있다. 현재까지 액상형 전자담배의 장기적인 건강 영향을 알지 못하기 때문에, 액상형 전자담배도 완전히 끊는 것이 목표가 되어야 한다.

866명의 영국인 흡연자를 대상으로 한 무작위 대조군 연구가 2019년 The New England Journal of Medicine (NEJM)에 발표되었다.⁵⁰⁾ 2세대 액상형 전자담배와 니코틴 대체요법(대조군)을 비교하여 1년간 추적 관찰한 결과, 액상형 전자담배를 사용한 군(18.0%)이 대조군(9.9%)에 비해 금연 성공률이 1.83배 높았다(RR, 1.83; 95% CI, 1.20-2.58). 하지만, 1년 동안 금연에 성공한 사람들 중, 중재 기간인 12주를 넘어 두 가지 제품을 지속적으로 사용했던 비율엔 차이가 있었다. 니코틴 대체요법을 사용한 대조군에서는 단 9%만 1년 동안 니코틴 대체제를 지속적으로 사용한 반면, 액상형 전자담배 사용군은 80%가 지속적으로 사용하고 있었다. 부작용으로 조사된 기침과 가래는 액상형 전자담배 사용군이 대조군에 비해 낮게 나타났다.

또한, 2021년 발표된 코크란 그룹의 체계적 문헌고찰 결과도(무작위 대조군 연구 29개를 포함한 56개 연구), 니코틴 대체 요법에 비해 액상형 전자담배 사용 군에서 금연 성공률이 69% 높은 것으로 보고하고 있다(RR, 1.69; 95% CI, 1.25-2.27).⁵¹⁾ 반면, 2021년 1월 USPSTF는 5개의 무작위 대조군 연구를 채택하여 액상형 전자담배의 금연 효과를 평가하고 발표하였다. 이에 따르면, 이득과 위험의 균형을 판단할 때 근거가 불충분하다(insufficient)고 하면서, 효과와 안전성이 입증된 기존 금연치료 약물을 사용할 것을 권유하고 있다.¹⁹⁾

액상형 전자담배의 안전성을 판단할 때, 반드시 고려해야 할 부작용 사례가 있다. E-cigarette or Vaping-Associated Lung Injury (EVALI)라고 명명된 급성 호흡기 질환이 미국에서 2019년 봄부터 2020년 2월까지 2,807명이 발생했고, 이 중 68명이 사망했다.⁵²⁾ 청소년과 젊은 층에서 주로 발생했고, 대부분의 사례는 비공식적인 경로로 구매한 마리화나를 액상형 전자담배 기구로 피운 것으로 확인되었다. 미국 질병관리본부는 마리화나에 포함된 Vit E acetate를 원인 물질로 지목하였지만, 액상에 들어 있는 다른 성분이 원인일 가능성도 배제하지 않았다. 이 사건 이후 국내에서 액상형 전자담배에 대한 사용 증지가 권고되었으며, 이에 따라 액상형 전자담배 판매량은 전체 담배 시장의 1%에도 미치지 않는다.

3. 특수 상황에서의 금연 치료

1) 정신 질환자

바레니클린이 시장에 출시된 2006년 이후, 약제와 관련된 신경정신과적 문제들(우울증, 정신병, 자살 등)이 미국 식약처에 보고되었고 정신 질환자들에게 바레니클린을 처방하는 것에 대한 위험성이 제기되었다. 이에 미국 식약처는 2009년 이와 관련된 사항을 바레니클린 라벨에 black box warning으로 표기하였으나, 2016년 Evaluating Adverse Events in a Global Smoking Cessation Study (EAGLES) trial 결과가 발표된 이후 이를 제거한 바 있다. EAGLES trial의 참가자 약 8,000여명 중 절반 이상의 참가자는 경도에서 중등도의 정신과적 질환을 가지고 있었다. 연구 결과 신경정신과적 합병증은 니코틴 대체

Table 3. Summary of recommendations from The American Thoracic Society Clinical Practice Guideline for tobacco-dependent adults with a comorbid psychiatric condition May 2020¹⁸⁾

- For tobacco-dependent adults with comorbid psychiatric conditions, including substance-use disorder, depression, anxiety, schizophrenia, and/or bipolar disorder, for whom treatment is being initiated, we recommend varenicline over a nicotine patch (strong recommendation, moderate certainty in the estimated effects).
- Benefits: Compared with a nicotine patch, varenicline increased eCO-confirmed 7-day point-prevalence abstinence assessed at 6-month follow-up (RR, 1.31; 95% CI, 1.12-1.53)
- Harms and burdens: Our systematic review suggested that varenicline may decreased the risk of SAEs slightly compared with a nicotine patch (RR, 0.95; 95% CI, 0.54-1.67)

eCO, exhaled carbon monoxide; RR, risk ratio; CI, confidence interval; SAEs, serious adverse events.
Revised from the article of Leone et al. (Am J Respir Crit Care Med 2020; 202: e5-31).¹⁸⁾

요법 또는 위약과 비교 시 바레니클린 처방 군에서 더 높게 나타나지 않았다.⁵³⁾ 하지만, 과거 신경정신과적 과거력이 있는 환자에게 처방 시 주의 깊은 관찰이 필요하다(Table 3).¹⁸⁾

2) 심혈관 질환자에서 금연 약물치료

(1) 안정된 심혈관 질환을 가진 외래환자

1차 약물치료로 바레니클린 또는 니코틴 대체제 병합요법(패치와 껌 또는 정제)을 권유한다. 2차 치료로 부프로피온 또는 니코틴 대체제 단독요법을 권유한다(Table 4).¹⁶⁾

(2) 급성관상동맥증후군으로 입원한 환자

입원 당시, 니코틴 금단현상을 해소하기 위해 니코틴 패치 또는 니코틴 대체제 병합요법(패치와 껌 또는 정제)을 사용할 수 있다. 퇴원 시, 니코틴 대체제 병합요법 또는 바레니클린을 처방할 수 있다. 입원 당시 바레니클린을 처방할 것인지, 퇴원 시에 처방할 것인지 관해서는 전문가들 사이에 의견이 엇갈린다(Table 4).¹⁶⁾ 2018년 미국 심장학회에서는 급성관상동맥증후군으로 입원한 경우 니코틴 대체제를 사용할 수 있다고 언급하고 있으나, 아직 국내 가이드라인에서는 2주 이내 급성 심뇌혈관질환과 관련 있는 흡연자에게는 주의하여 사용할 것을 권유하고 있으므로 위험성을 개별화하여 적용할 것을 권유한다.

(3) 심혈관 질환자에서 금연의 1차 약물 선택

① 니코틴 대체요법

니코틴은 잠재적으로 관상동맥을 수축시킬 수 있고, 부정맥, 인슐린 저항성, 혈관 내피세포 기능부전과 심근 섬유증을 유발할 가능성이 있다.⁵⁴⁾ 하지만 니코틴 대체요법을 통해 체내에 흡수되는 니

코틴 농도는 보통 흡연하는 경우보다 매우 낮으며, 흡연 시 발생하는 연소생성물로 인한 위험도 없다. 심혈관 질환자에서 금연 약물치료로 니코틴대체요법을 사용했을 때 위약군과 비교 시 심혈관 질환과 관련된 합병증은 발생하지 않았다.⁵⁵⁻⁵⁸⁾ 이와 관련한 메타분석에서 빈맥, 부정맥이 보고되었으나 이는 니코틴의 교감신경흥분제 역할 때문인 것으로 보이며, 주요 심혈관 사건(사망, 심근경색, 뇌졸중)은 보고되지 않았다.⁵⁹⁾ 2018년 미국심장학회에서는 니코틴 대체요법이 해롭지 않다고 말할 수는 없지만 적어도 흡연의 위해성보다는 매우 적다고 평가하고 있다. 한편, 국내에서는 니코틴 대체요법이 급성심근경색의 독립적인 위험인자는 아니지만 특히 2주 이내에 심뇌혈관계 질환을 앓았거나 심한 부정맥이나 불안정 협심증을 앓고 있는 흡연자에게는 주의하여 사용할 것을 권유한다.^{28,60)} 따라서 심혈관 질환자에서 니코틴 대체요법 처방 시에 위험성을 개별화할 필요가 있다.

② 부프로피온 처방정

부프로피온이 안정된 심혈관 질환을 가진 흡연자에게는 금연에 효과적이지만,⁶¹⁾ 급성관상동맥증후군으로 입원한 환자들의 경우 금연 효과를 확인하기에는 입원기간이 짧기 때문에 이들에 대한 금연 효과는 잘 알려져 있지 않다. CATS study (Study To Evaluate Cardiac Assessments Following Different Treatments Of Smoking Cessation Medications In Subjects With And Without Psychiatric Disorders)를 통해 심혈관 환자에게 부프로피온을 처방하는 것은 니코틴 대체요법 또는 위약군과 비교했을 때 심혈관질환 관련 위험성을 높이지 않는 것으로 나타났다.⁶²⁾

Table 4. Summary of recommendations from The American College of Cardiology Guideline 2018 for smoking cessation in patients with CVD¹⁶⁾

	Outpatient with stable CVD	Inpatient with ACS
1st line	■ Varenicline OR combination NRT ^a	■ In-hospital to relieve nicotine withdrawal: Nicotine patch OR combination NRT ^a ■ At discharge: Combination NRT OR varenicline ^b
2nd line	■ Bupropion OR single NRT product	■ At discharge: Single NRT product
3rd line	■ Nortriptyline ^c	Bupropion ^d
If single agent is insufficient to achieve abstinence	Combine categories of FDA-approved drugs: ■ Varenicline+NRT (single agent) ■ Varenicline+Bupropion ■ Bupropion+NRT (single agent)	NA

ACS, acute coronary syndromes; CVD, cardiovascular disease; FDA, U.S. Food and Drug Administration; MI, myocardial infarction; NRT, nicotine replacement therapy; NA, not applicable.

^aCombination NRT comprises a nicotine patch plus the patient's choice of nicotine gum or lozenge or inhaler or spray. ^bSome committee members planning to use varenicline would start it in-hospital; others would not start until discharge. Regardless, continue nicotine patch or short-acting form for 1 week to manage nicotine withdrawal symptoms during up-titration of varenicline dose. ^cNortriptyline is not FDA-approved for smoking cessation indication and there are few data on use in patients with CVD. ^dBupropion is listed as 3rd line because of no evidence of efficacy when started during hospitalization for acute ACS or acute MI. However, there are no special safety concerns for bupropion in this setting.

Revised from the article of Barua et al. (J Am Coll Cardiol 2018; 72: 3332-65).¹⁶⁾

③ 바레니클린

Evaluation of Varenicline in Smoking Cessation for Patients Post-Acute Coronary Syndrome (EVITA trial)에서는 급성관상동맥 증후군으로 입원한 환자들에게 바레니클린을 처방하였고 12주 이후 금연 성공률을 위약군과 비교하였다. 결과 바레니클린 복용군의 금연성공률이 위약군보다 더 높게 나타났고 이러한 결과는 52주 후에도 유지되었다(금연 유지율 39.9% vs. 29.1%).^{63,64} 하지만 심혈관 관련 부작용 발생은 니코틴 유사 효과로 인해 바레니클린 복용 군에서 더 높게 나타났다. 유사한 연구들에서 바레니클린과 관련된 심혈관 관련 부작용 발생이 의미가 없게 나타난 연구들도 있고, 유의미하게 높았다고 보고하는 연구들도 있다.^{65,66} 하지만 CATS trial의 약 8,000명의 흡연자들에서 다른 약제들(부프로피온, 니코틴 패치, 위약)과 비교 시 바레니클린에서 유의미한 심혈관 사건이 발생하지 않았다는 점은 시사하는 바가 있다. 따라서 전문가들은 안정된 심혈관 질환 또는 급성관상동맥 증후군 환자들에게 주의를 가지고 바레니클린을 처방하는 것은 안전할 수 있다고 언급한다.

3) 여성과 임신부

남성과 여성에서 약물효과에 차이가 나는지는 분명하지 않다. 니코틴 대체 요법의 효과를 비교한 메타 분석 연구에 의하면, 여성의 금연 성공률은 남성에 비해 금연 시간이 길어질수록 감소하는 경향을 보였다. 특히 이러한 경향은 함께 제공되는 금연 상담의 강도가 낮은 군에서 더 두드러졌는데, 여성의 흡연 재발을 막기 위해선 좀 더 집중적인 지원이 필요함을 시사한다.⁶⁷ 일반적으로 금연 성공률은 여성에서 낮는데, 바레니클린은 여성에서 더 좋은 효과를 보여 최종 금연 성공률은 남녀 차이가 없다는 보고도 있다.⁶⁸

임신 시 흡연은 태아의 저체중은 물론, 조산과 사산의 위험을 높이기 때문에 매우 중요하고, 임신 중에도 금연을 시도할 때 여전히 금단 증상을 겪는다. 따라서 의료진은 임신부의 흡연 여부를 확인하고, 흡연하는 경우엔 금연을 할 수 있도록 다양한 지원을 제공해야 한다. 금연 상담은 임신부의 금연 성공률을 44% 증가시키므로(RR, 1.44; 95% CI, 1.19-1.73) 효과적이고, 금연 성공에 대한 인센티브를 제공하는 것도 효과적일 수 있다.⁶⁹ 금연약물로 사용되는 1차 치료 약물 중, 부프로피온과 바레니클린은 안전성과 효과가 입증되어 있지 않아 권유되지 않는다. 한편, 니코틴 대체요법의 안전성에 대해선 논란이 있는데, 니코틴이 태아의 건강에 해를 끼친다는 연구도 있지만, 임신 시 니코틴 대체요법이 출산의 여러 지표에 부정적인 영향을 미친다는 근거는 없다. 니코틴 대체요법의 금연 효과에 대해 8개 연구를 종합하여 분석한 연구 결과에 의하면, 임신 후기에 일부 효과를 기대해볼 수 있지만 임신 시의 뚜렷한 금연 효과를 인

정하기 어려웠다.^{17,19,69} 담배를 계속 피우는 것보다는 니코틴 대체제를 사용하는 것이 상대적으로 위험을 줄일 수 있음은 분명하다. 이에 따라, 영국과 일부 학회에서는 의사의 감독하에 작용 시간이 짧은 니코틴 껌이나 니코틴 사탕을 제한적으로 사용할 수 있도록 허용하고 있다.^{70,71} 국내에서 임신부에서 금연 목적으로 승인된 약물은 없다.

4) 신종담배 사용자

액상형 전자담배와 껌형 전자담배 또한 니코틴 의존을 야기하므로 담배 사용 장애(tobacco use disorder)라는 진단명에 해당된다. 따라서, 모든 종류의 담배는 끊도록 권유하며, 일반담배에 준하는 금연상담과 약물치료를 제공할 수 있다. 약물치료에 대해 잘 디자인된 임상연구는 아직 발표되지 않았으나, 미국 질병관리본부 및 전문가들은 기존 1차 치료 약물을 신종담배 사용자에서도 사용하는 것을 권유하고 있다.⁷² 일반담배와 신종담배를 함께 사용하는 중독 사용자들은 니코틴 의존도가 더 높은 경향이 있다.⁷³ 이러한 중독 사용자에서도 기존 효과가 입증된 약물을 사용하여 금연에 이를 수 있도록 도움을 줄 필요가 있다.

결론

담배를 피우는 사람은 담배로 인한 질환으로 인해 절반 정도가 사망하고, 비흡연자에 비해 평균 10년 정도 조기 사망한다. 사망에 이르지 않더라도 삶의 질에 악영향을 끼치고, 간접흡연을 통해 주위의 사람들에게도 해로운 결과를 초래한다. 담배 양을 줄이거나 종류를 바꾸는 것으로는 건강 위험을 줄이기 어려우며, 오직 완전히 담배를 끊는 것만이 최선의 방법이다. 담배를 피우는 사람들은 이런 위험을 인식하고 금연을 시도하지만, 자신의 의지만으로 1년 동안 금연에 성공할 확률은 3%-5% 미만으로 알려져 있다. 하지만 상담과 약물치료를 병행함으로써 보다 효과적으로 금연을 할 수 있고, 특별한 제한이 없는 경우 승인된 1차 약물을 제공하는 것을 원칙으로 한다. 단독으로 사용하는 약물로 니코틴 대체제와 부프로피온, 바레니클린이 있다. 최근 효과가 입증된 병합 요법으로 바레니클린과 니코틴 대체제를 함께 사용하는 방법이 소개되고 있다. 안정된 정신 질환자에서도 바레니클린이 효과가 가장 좋고 정신과적 부작용도 위약 대비 증가하지 않은 것으로 확인되었다. 금연 목적으로 액상형 전자담배를 사용하는 것은 아직 그 근거가 부족하여 우선적으로 권유되지 않으며, 신종담배(액상형 및 껌형 전자담배)를 끊는 목적으로도 기존 승인된 1차 약물을 사용해볼 수 있다. 최근 2가지 이상의 담배를 함께 피우는 중독 사용자가 증가하고 있으며, 이

들은 니코틴 의존도가 상대적으로 높아 약물치료를 좀더 적극적으로 권유하는 것이다.

요약

흡연은 예방 가능한 주요 건강 위험요인으로, 2017년 전 세계적으로 담배사용으로 인한 사망은 약 810만명으로 보고된다. 국내에서 흡연으로 인한 사망은 2013년 57,993명에서 2017년 61,723명으로 증가하였다. 우리나라 성인 남성 흡연율은 2019년 35.7%, 액상형 전자담배 현재 사용률은 5.1%로 확인되며, 중독사용자도 크게 증가하였다. 금연의 건강 이득은 금연 직후부터 시작되는데, 심뇌혈관 질환 발생위험은 완전히 금연할 때 감소된다. 하지만 흡연자는 니코틴 의존에 의한 금단증상과 흡연욕구로 금연하기 어렵기 때문에 상담과 약물치료를 통해 금연 성공률을 효과적으로 높일 수 있다. FDA 승인된 금연의 1차 치료요제로는 니코틴 대체요법, 바레니클린, 부프로피온 서방정이 있다. 최근 업데이트된 가이드라인에서는 특별한 제한이 없는 경우, 단일 요법으로 바레니클린의 금연 성공률이 니코틴 패치 또는 부프로피온보다 높다고 보고한다. 바레니클린과 니코틴 대체제 복합 요법의 금연 성공률은 바레니클린 단일 요법보다 높다고 보고한다. 하지만 약제에 따른 부작용과 금연 시도자의 개인의 제한점을 고려하여 선택할 수 있겠다. 바레니클린은 표준용법 이외, 용량과 기간에 따라 장기 유지법(extending use), 점진적 금연법(reduce-to-quit), 유연한 금연법(flexible quit date), 저용량 용법(low-dose), 고용량 용법(high-dose) 등이 있으므로 금연 시도자의 개별상황에 맞추어 유연하게 선택할 수 있다. 안정된 정신 질환자에서 바레니클린이 사용에 대한 안전성이 확인되었지만, 과거 신경정신과적 과거력이 있는 환자에게 처방 시 주의가 필요하다. 액상형 전자담배의 금연 효과는 근거가 불충분하므로, 완전한 금연을 위해 효과와 안전성이 입증된 기존 금연치료 약물을 사용할 것을 권유한다.

중심단어: 금연; 바레니클린; 니코틴 대체제; 부프로피온

CONFLICT OF INTEREST

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

ORCID

Ju Sam Hwang, <https://orcid.org/0000-0001-7341-0607>

Cheol Min Lee, <https://orcid.org/0000-0001-8652-4355>

REFERENCES

1. The 2004 United States Surgeon Generals report: the health consequences of smoking. *NSW Public Health Bull* 2004; 15: 107.
2. GBD 2016 DALYs and HALE Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 333 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2017; 390: 1260-344.
3. Jeong K. Smoking-attributable mortality among Korean adults, 2017. *Tob Free* 2019; 20: 6-15.
4. Cornelius ME, Wang TW, Jamal A, Loretan CG, Neff LJ. Tobacco product use among adults - United States, 2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69: 1736-42.
5. National Health and Nutrition Survey Examination [Internet]. Cheongju: Korea Centers for Disease Control and Prevention; 2019 [cited 2021 Sep 6]. Available from: https://www.nosmokeguide.go.kr/lay2/bbs/SIT33C44/H/65/view.do?article_seq=797000&only_one=Y.
6. Cao Y, Kenfield S, Song Y, Rosner B, Qiu W, Sesso HD, et al. Cigarette smoking cessation and total and cause-specific mortality: a 22-year follow-up study among US male physicians. *Arch Intern Med* 2011; 171: 1956-9.
7. American Cancer Society. Health benefits of quitting smoking over time [Internet]. Kennesaw: American Cancer Society; 2020 [cited 2021 Sep 6]. Available from: <https://www.cancer.org/healthy/stay-away-from-tobacco/benefits-of-quitting-smoking-over-time.html>.
8. United States Public Health Service Office of the Surgeon General, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US) Office on Smoking and Health. Smoking cessation: a report of the surgeon general. Washington (DC): US Department of Health and Human Services; 2020.
9. Song YM, Cho HJ. Risk of stroke and myocardial infarction after reduction or cessation of cigarette smoking: a cohort study in Korean men. *Stroke* 2008; 39: 2432-8.
10. WHO. WHO framework convention on tobacco control. Geneva: World Health Organization; 2003.
11. Verbiest M, Brakema E, van der Kleij R, Sheals K, Allistone G, Williams S, et al. National guidelines for smoking cessation in primary care: a literature review and evidence analysis. *NPJ Prim Care Respir Med* 2017; 27: 2.
12. Seo HG, Cho H, Kim CH, Kim S, Paek Y, Yoo S, et al. Smoking cessation guidelines: literature review and evidence summary. *Korean J Fam Med* 2005; 26: S394-406.
13. Korean Academy of Tuberculosis and Respiratory Diseases. Clinical document of smoking cessation. Seoul: MEDrang; 2017.
14. 2008 PHS Guideline Update Panel, Liaisons, and Staff. Treating tobacco use and dependence: 2008 update U.S. Public Health Service Clinical Practice Guideline executive summary. *Respir Care* 2008; 53: 1217-22.
15. Shields PG, Herbst RS, Arenberg D, Benowitz NL, Bierut L, Luckart JB, et al. Smoking cessation, version 1.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2016; 14: 1430-68.
16. Barua RS, Rigotti NA, Benowitz NL, Cummings KM, Jazayeri MA, Morris PB, et al. 2018 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Tobacco Cessation.

- sation Treatment: a report of the American College of Cardiology Task Force on clinical expert consensus documents. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72: 3332-65.
17. Guidelines for treating tobacco dependence [Internet]. Brussels: European Network for Smoking and Tobacco Prevention; 2020 [cited 2021 Sep 6]. Available from: http://ensp.network/wp-content/uploads/2020/10/guidelines_2020_english_forprint.pdf.
 18. Leone FT, Zhang Y, Evers-Casey S, Evins AE, Eakin MN, Fathi J, et al. Initiating pharmacologic treatment in tobacco-dependent adults. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 202: e5-31.
 19. Krist AH, Davidson KW, Mangione CM, Barry MJ, Cabana M, Caughey AB, et al. Interventions for tobacco smoking cessation in adults, including pregnant persons: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2021; 325: 265-79.
 20. Fiore MC, Jaén CR, Baker TB, Bailey WC, Benowitz NL, Curry SJ, et al. Treating tobacco use and dependence: 2008 update. Clinical practice guideline. Rockville (MD): U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service; 2008.
 21. Stead LF, Koilpillai P, Fanshawe TR, Lancaster T. Combined pharmacotherapy and behavioural interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 3: CD008286.
 22. Hartmann-Boyce J, Chepkin SC, Ye W, Bullen C, Lancaster T. Nicotine replacement therapy versus control for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 5: CD000146.
 23. Lindson N, Chepkin SC, Ye W, Fanshawe TR, Bullen C, Hartmann-Boyce J. Different doses, durations and modes of delivery of nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 4: CD013308.
 24. Schnoll RA, Goelz PM, Veluz-Wilkins A, Blazekovic S, Powers L, Leone FT, et al. Long-term nicotine replacement therapy: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2015; 175: 504-11.
 25. Gómez-Coronado N, Walker AJ, Berk M, Dodd S. Current and emerging pharmacotherapies for cessation of tobacco smoking. *Pharmacotherapy* 2018; 38: 235-58.
 26. Howes S, Hartmann-Boyce J, Livingstone-Banks J, Hong B, Lindson N. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 4: CD000031.
 27. WELLBUTRIN SR (bupropion hydrochloride) sustained-release tablets, prescribing information [Internet]. Silver Spring: U.S. Food and Drug Administration; 2009 [cited 2021 Sep 6]. Available from: https://www.access-data.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/020358s046s0471bl.pdf.
 28. Ministry of Health and Welfare (MOHW). Guidelines for counseling on smoking cessation for medical practitioners. Seoul: MOHW; 2015.
 29. Hays JT, Ebbert JO. Varenicline for tobacco dependence. *N Engl J Med* 2008; 359: 2018-24.
 30. Cahill K, Lindson-Hawley N, Thomas KH, Fanshawe TR, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 2016: CD006103.
 31. Tonstad S, Arons C, Rollema H, Berlin I, Hajek P, Fagerström K, et al. Varenicline: mode of action, efficacy, safety and accumulated experience salient for clinical populations. *Curr Med Res Opin* 2020; 36: 713-30.
 32. Tonstad S, Tønnesen P, Hajek P, Williams KE, Billing CB, Reeves KR. Effect of maintenance therapy with varenicline on smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 296: 64-71.
 33. Hajek P, Tønnesen P, Arteaga C, Russ C, Tonstad S. Varenicline in prevention of relapse to smoking: effect of quit pattern on response to extended treatment. *Addiction* 2009; 104: 1597-602.
 34. Ebbert JO, Hughes JR, West RJ, Rennard SI, Russ C, McRae TD, et al. Effect of varenicline on smoking cessation through smoking reduction: a randomized clinical trial. *JAMA* 2015; 313: 687-94.
 35. Rennard S, Hughes J, Cinciripini PM, Kralikova E, Raupach T, Arteaga C, et al. A randomized placebo-controlled trial of varenicline for smoking cessation allowing flexible quit dates. *Nicotine Tob Res* 2012; 14: 343-50.
 36. Nakamura M, Oshima A, Fujimoto Y, Maruyama N, Ishibashi T, Reeves KR. Efficacy and tolerability of varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, in a 12-week, randomized, placebo-controlled, dose-response study with 40-week follow-up for smoking cessation in Japanese smokers. *Clin Ther* 2007; 29: 1040-56.
 37. Niaura R, Hays JT, Jorenby DE, Leone FT, Pappas JE, Reeves KR, et al. The efficacy and safety of varenicline for smoking cessation using a flexible dosing strategy in adult smokers: a randomized controlled trial. *Curr Med Res Opin* 2008; 24: 1931-41.
 38. Oncken C, Gonzales D, Nides M, Rennard S, Watsky E, Billing CB, et al. Efficacy and safety of the novel selective nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, varenicline, for smoking cessation. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1571-7.
 39. Hajek P, McRobbie H, Myers Smith K, Phillips A, Cornwall D, Dhanji AR. Increasing varenicline dose in smokers who do not respond to the standard dosage: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2015; 175: 266-71.
 40. Faessel HM, Obach RS, Rollema H, Ravva P, Williams KE, Burstein AH. A review of the clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of varenicline for smoking cessation. *Clin Pharmacokinet* 2010; 49: 799-816.
 41. U.S. FDA. FDA updates and press announcements on nitrosamine in varenicline (Chantix) [Internet]. Silver Spring: FDA; 2021 [cited 2021 Dec 2]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-updates-and-press-announcements-nitrosamine-varenicline-chantix>.
 42. Ministry of Food and Drug Safety. Smoking cessation treatment aid, Varenicline Pharmaceutical step-by-step safety management [Internet]. Cheongju: Ministry of Food and Drug Safety; 2021 [cited 2021 Dec 2]. Available from: https://www.mfds.go.kr/brd/m_99/view.do?seq=45729.
 43. Koegelenberg CF, Noor F, Bateman ED, van Zyl-Smit RN, Bruning A, O'Brien JA, et al. Efficacy of varenicline combined with nicotine replacement therapy vs varenicline alone for smoking cessation: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 312: 155-61.
 44. Ramon JM, Morchon S, Baena A, Masuet-Aumatell C. Combining varenicline and nicotine patches: a randomized controlled trial study in smoking cessation. *BMC Med* 2014; 12: 172.
 45. Hajek P, Smith KM, Dhanji AR, McRobbie H. Is a combination of varenicline and nicotine patch more effective in helping smokers quit than varenicline alone? A randomised controlled trial. *BMC Med* 2013; 11: 140.
 46. Ebbert JO, Hatsukami DK, Croghan IT, Schroeder DR, Allen SS, Hays JT, et al. Combination varenicline and bupropion SR for tobacco-dependence treatment in cigarette smokers: a randomized trial. *JAMA* 2014; 311: 155-63.
 47. Baker TB, Piper ME, Stein JH, Smith SS, Bolt DM, Fraser DL, et al. Effects of

- nicotine patch vs varenicline vs combination nicotine replacement therapy on smoking cessation at 26 weeks: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016; 315: 371-9.
48. Lerman C, Schnoll RA, Hawk LW Jr, Cinciripini P, George TP, Wileyto EP, et al. Use of the nicotine metabolite ratio as a genetically informed biomarker of response to nicotine patch or varenicline for smoking cessation: a randomized, double-blind placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2015; 3: 131-8.
 49. Tulloch HE, Pipe AL, Els C, Clyde MJ, Reid RD. Flexible, dual-form nicotine replacement therapy or varenicline in comparison with nicotine patch for smoking cessation: a randomized controlled trial. *BMC Med* 2016; 14: 80.
 50. Hajek P, Phillips-Waller A, Przulj D, Pesola F, Myers Smith K, Bisal N, et al. A randomized trial of E-cigarettes versus nicotine-replacement therapy. *N Engl J Med* 2019; 380: 629-37.
 51. Hartmann-Boyce J, McRobbie H, Lindson N, Bullen C, Begh R, Theodoulou A, et al. Electronic cigarettes for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; 4: CD010216.
 52. Jonas AM, Raj R. Vaping-related acute parenchymal lung injury: a systematic review. *Chest* 2020; 158: 1555-65.
 53. Anthenelli RM, Benowitz NL, West R, St Aubin L, McRae T, Lawrence D, et al. Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet* 2016; 387: 2507-20.
 54. Benowitz NL, Burbank AD. Cardiovascular toxicity of nicotine: Implications for electronic cigarette use. *Trends Cardiovasc Med* 2016; 26: 515-23.
 55. Joseph AM, Norman SM, Ferry LH, Prochazka AV, Westman EC, Steele BG, et al. The safety of transdermal nicotine as an aid to smoking cessation in patients with cardiac disease. *N Engl J Med* 1996; 335: 1792-8.
 56. Murray RP, Bailey WC, Daniels K, Bjornson WM, Kurnow K, Connett JE, et al. Safety of nicotine polacrilex gum used by 3,094 participants in the Lung Health Study. Lung Health Study Research Group. *Chest* 1996; 109: 438-45.
 57. Meine TJ, Patel MR, Washam JB, Pappas PA, Jollis JG. Safety and effectiveness of transdermal nicotine patch in smokers admitted with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2005; 95: 976-8.
 58. Pack QR, Priya A, Lagu TC, Pekow PS, Atreya A, Rigotti NA, et al. Short-term safety of nicotine replacement in smokers hospitalized with coronary heart disease. *J Am Heart Assoc* 2018; 7: e009424.
 59. Mills EJ, Thorlund K, Eapen S, Wu P, Prochaska JJ. Cardiovascular events associated with smoking cessation pharmacotherapies: a network meta-analysis. *Circulation* 2014; 129: 28-41.
 60. Noh HM, Paek YJ, Lee CM. Smoking cessation guidelines in the primary care setting. *Korean J Fam Pract* 2013; 3: 153-62.
 61. Tonstad S, Farsang C, Klaene G, Lewis K, Manolis A, Perruchoud AP, et al. Bupropion SR for smoking cessation in smokers with cardiovascular disease: a multicentre, randomised study. *Eur Heart J* 2003; 24: 946-55.
 62. Benowitz NL, Pipe A, West R, Hays JT, Tonstad S, McRae T, et al. Cardiovascular safety of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2018; 178: 622-31.
 63. Windle SB, Dehghani P, Roy N, Old W, Grondin FR, Bata I, et al. Smoking abstinence 1 year after acute coronary syndrome: follow-up from a randomized controlled trial of varenicline in patients admitted to hospital. *CMAJ* 2018; 190: E347-54.
 64. Eisenberg MJ, Windle SB, Roy N, Old W, Grondin FR, Bata I, et al. Varenicline for smoking cessation in hospitalized patients with acute coronary syndrome. *Circulation* 2016; 133: 21-30.
 65. Rigotti NA, Pipe AL, Benowitz NL, Arteaga C, Garza D, Tonstad S. Efficacy and safety of varenicline for smoking cessation in patients with cardiovascular disease: a randomized trial. *Circulation* 2010; 121: 221-9.
 66. Singh S, Loke YK, Spangler JG, Furberg CD. Risk of serious adverse cardiovascular events associated with varenicline: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2011; 183: 1359-66.
 67. Cepeda-Benito A, Reynoso JT, Erath S. Meta-analysis of the efficacy of nicotine replacement therapy for smoking cessation: differences between men and women. *J Consult Clin Psychol* 2004; 72: 712-22.
 68. McKee SA, Smith PH, Kaufman M, Mazure CM, Weinberger AH. Sex differences in varenicline efficacy for smoking cessation: a meta-analysis. *Nicotine Tob Res* 2016; 18: 1002-11.
 69. Claire R, Chamberlain C, Davey MA, Cooper SE, Berlin I, Leonardi-Bee J, et al. Pharmacological interventions for promoting smoking cessation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 3: CD010078.
 70. Smoking: stopping in pregnancy and after childbirth [Internet]. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2010 [cited 2021 Sep 6]. Available from: www.nice.org.uk/guidance/ph26.
 71. Tobacco and nicotine cessation during pregnancy: ACOG Committee Opinion, Number 807. *Obstet Gynecol* 2020; 135: e221-9.
 72. Prochaska JJ, Benowitz NL. Current advances in research in treatment and recovery: nicotine addiction. *Sci Adv* 2019; 5: eaay9763.
 73. Hwang JS, Lee CM, Lee K, Kim CY. Nicotine dependence evaluated by urinary cotinine and Heaviness of Smoking Index among smokers, vapers, and dual users: a cross-sectional study using the Korea National Health and Nutrition Examination Survey data. *Korean J Fam Med* 2021; 42: 197-203.